GOBIERNO DE ESPAÑA · MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD · MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD

Madrid, 29 de Noviembre de 2013

V JORNADAS CIENTÍFICAS DEL

CEIPC

Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular

LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR EN ESPAÑA. OPORTUNIDADES Y BARRERAS

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Salón de Actos Ernest Lluch

(Paseo del Prado, 18-20)

Nuevos Anticoagulantes Orales (NACOs)

Eficacia, seguridad y otros factores determinantes para su uso clínico

Prof. V. Vicente

Servicio de Hematología y Oncología Médica

Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia

Nuevos Anticoagulantes Orales

- "Otros factores determinantes para su uso clínico" -

* Control biológico

* Existencia de antídotos

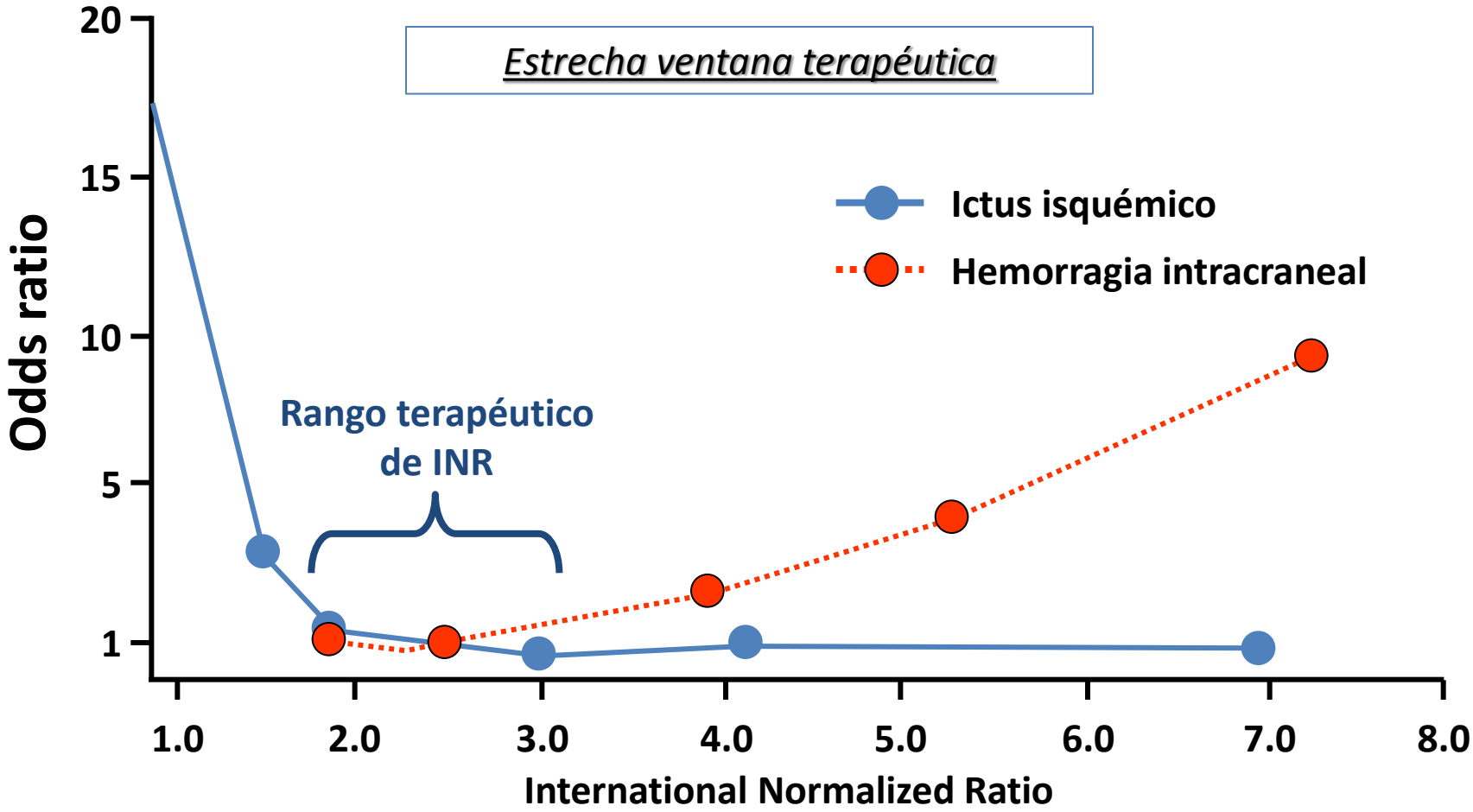
* Control de las complicaciones hemorrágicas

* Tratamiento de situaciones especiales

* Coste-efectividad

Rango terapéutico de la anticoagulación

Valor del INR en el momento del ictus o hemorragia intracraneal en pacientes con FA



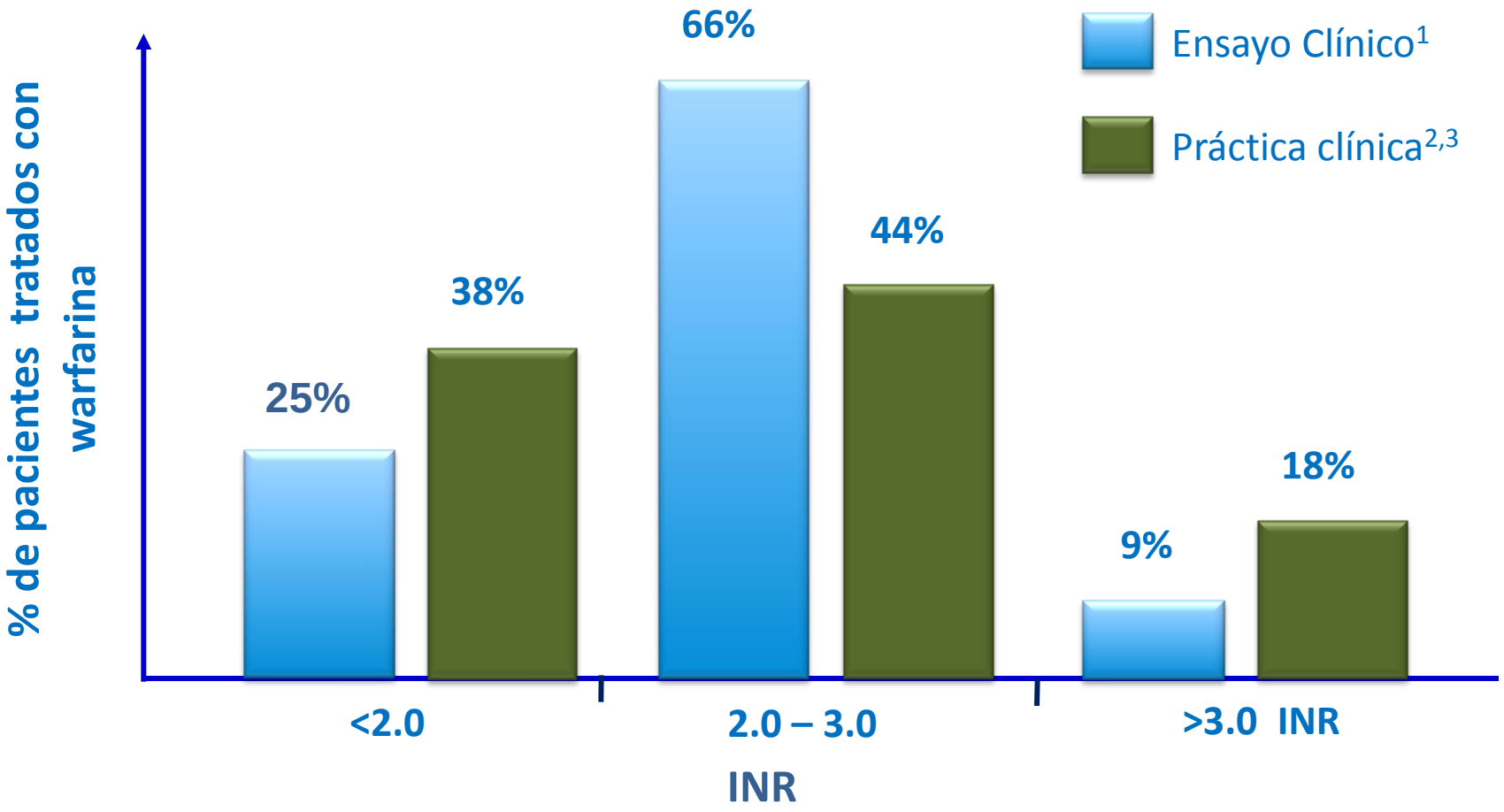
Hylek, NEJM 2005

Tiempo en Rango Terapéutico

- Ensayo clinico *vs* Práctica clinica -

Pacientes en autocontrol TRT <70%

NACOs Respuesta Predecible/Estable



1. Kalra L, et al. *BMJ* 2000;320:1236-1239 * Pooled data: up to 83% to 71% in individualized trials;
2. Samsa GP, et al. Arch Int Med 2000 . 3. Matchar DB, et al. *Am J Med* 2002; 113:42-51.

Razones que justifican el control biológico de un fármaco

*** Optimizar la dosis para mejorar su eficacia y/o seguridad**

* * *

<u>Tipos de Control</u>

- "Monitorización": implica adaptación de dosis

- "Medida puntual": Aporta información valiosa en situaciones especiales

ISTH
International Society on
Thrombosis and Haemostasis

OFFICIAL COMMUNICATION OF THE SSC

Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis

jth journal of thrombosis and haemostasis

Baglin T et al, JTH 11;756-760, 2013

Discover
the Scientific and
Standardization Committee
of the
ISTH
International Society on
Thrombosis and Haemostasis
www.isth.org

ISTH
International Society on
Thrombosis and Haemostasis

Recomendaciones para realizar control biológico

1. Hemorragia
2. Previo a cirugía
3. Necesidad de identificar pacientes con niveles supra o infraterapéuticos
4. Pesos extremos
5. Deterioro de la función renal
6. Periodo perioperatorio
7. Revertir anticoagulación
8. Sospecha de sobredosis
9. Necesidad de aclarar si se toma el fármaco al aparecer una complicación trombótica

Razones que NO justifican la "monitorización" de la HBPM

- La dosis de HBPM ajustada a peso tiene una actividad anticoagulante predecible
- El efecto antitrombótico (extensión y recurrencia del trombo) y el riesgo hemorrágico no correlaciona con la actividad anti FXa
- La seguridad de las HBPM se ha demostrado en millares de pacientes estudiados en ensayos clínicos
- La actividad anti-FXa no es un parámetro robusto en cuanto a su significado clínico

IRÓNICAMENTE, LA ÚNICA RECOMENDACIÓN UNÁNIME CON EL USO DE HEPARINAS ES EL RECUENTO PLAQUETARIO

MEDIDA DEL TRT

- Surgieron **para control de calidad** de las unidades de anticoagulación:
  - Habitualmente se dan cifras globales por centro y por un periodo concreto. Su valor individual es discutido
  - Tras su uso en los ensayos clínicos, se ha propuesto como medida para propiciar el cambio a los nuevos anticoagulantes

Existen 3 tipos de medidas

1. El **porcentaje** de resultados analíticos (**INR**) que están **dentro del margen terapéutico** correspondiente **durante un periodo específico**. Deben incluirse todas las determinaciones del período.
2. **Evaluación transversal de los ficheros**, en la que se valora el porcentaje de resultados dentro del margen terapéutico del último INR de cada paciente.
3. Evaluación del **tiempo que cada paciente está dentro del rango terapéutico**. "***Método de Rosendaal***" (**interpolación lineal entre 2 INR** que permite calcular el tiempo en que el paciente está en rango).

Thrombosis and Haemostasis – © F. K. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH (Stuttgart) 69 (3) 236–239 (1993)

A Method to Determine the Optimal Intensity of Oral Anticoagulant Therapy

F. R. Rosendaal[1, 2], S. C. Cannegieter[2], F. J. M. van der Meer[2], and E. Briët[2]

From the [1]Department of Clinical Epidemiology, [2]Hemostasis and Thrombosis Research Center, University Hospital Leiden, The Netherlands

- Se diseñó para evaluar los eventos asociados al grado de anticoagulación **para poder establecer rangos terapéuticos** adecuados.
- Los estudios se realizaron en **prótesis valvulares** mecánicas
- Mediante un modelo matemático de regresión calcula el INR del paciente diario en el periodo que hay entre 2 visitas
- La presencia de **un INR extremo, puede modificar los resultados**

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL TRT

- Metodología. El método de Rosendaal suele dar valores más bajos
- Momento de la medida: hay que excluir el inicio de la terapia. 3 meses es el periodo adecuado
- Eventos intercurrentes:
  - Cirugías
  - Eventos hemorrágicos
- Tipo de anticoagulante:
  - Acenocumarol vs warfarina
- Rango terapéutico

Determinación de laboratorio

- Nuevos Anticoagulantes Orales -

Pruebas semicuantitativas

Utilidad en Urgencias

-Dosis supraterapéutica
- Dosis infraterapéutica

Pruebas Cuantitativas

NIVEL DE FÁRMACO

Variables que modifican el resultado de laboratorio

* Dosis del fármaco

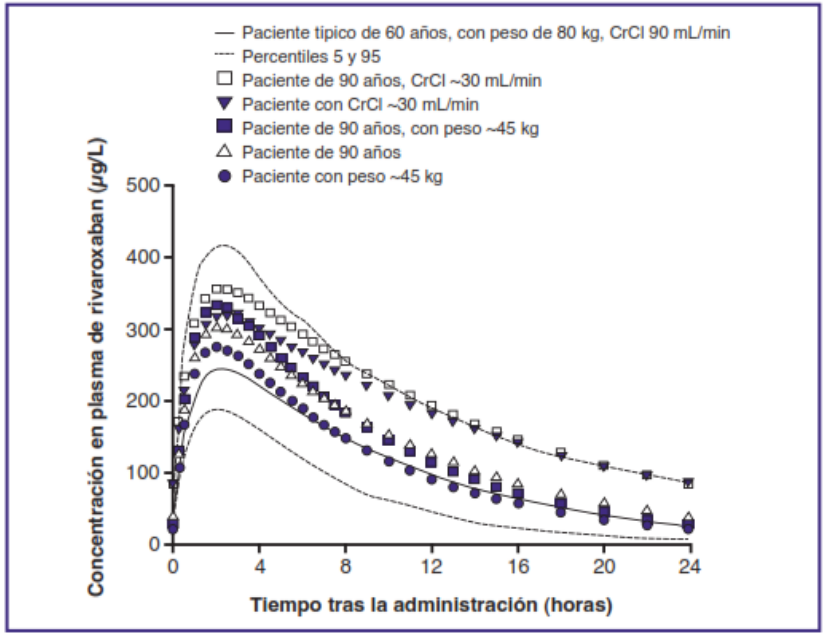
* Tiempo desde la toma del fármaco

* Factores que afectan la farmacocinética del fármaco (insuficiencia renal, medicación concomitante, etc ….)

* Reactivos de laboratorio

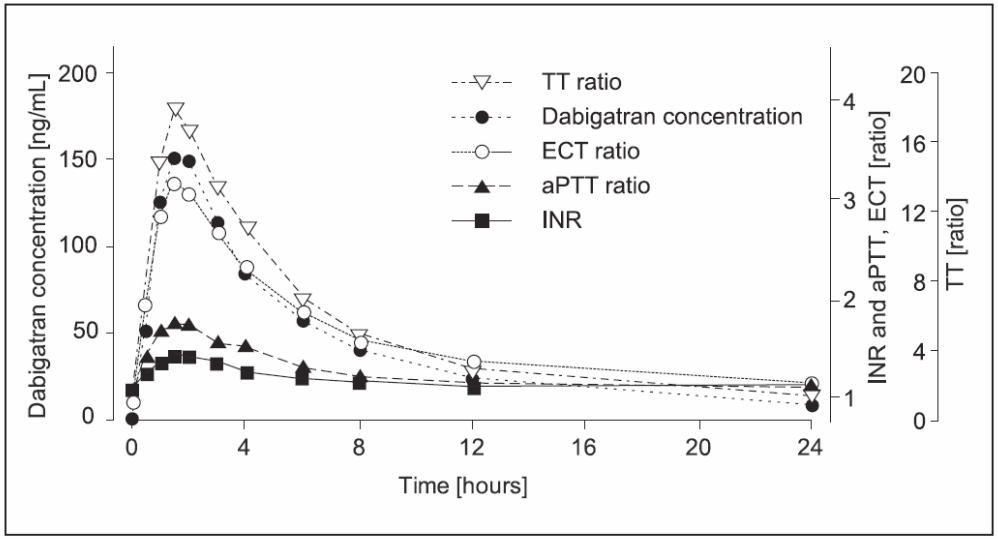
Evolución de la concentración del fármaco tras su toma

Rivaroxaban



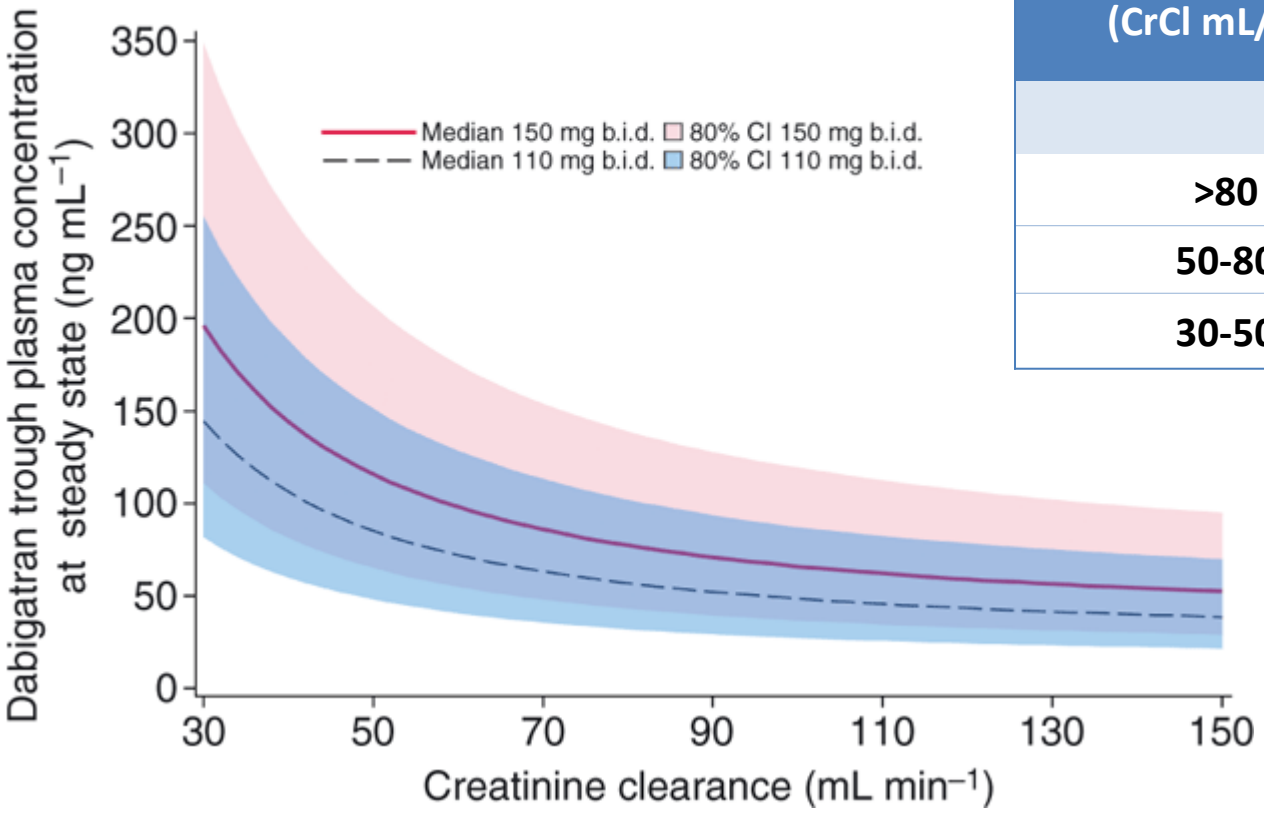
Mueck et al. Clin Pharmacokinet 2011;50:675

Dabigatran



Van Ryn J et al. Thromb Haemost 2010;103;1128-1135

DABIGATRAN Y LA FUNCION RENAL



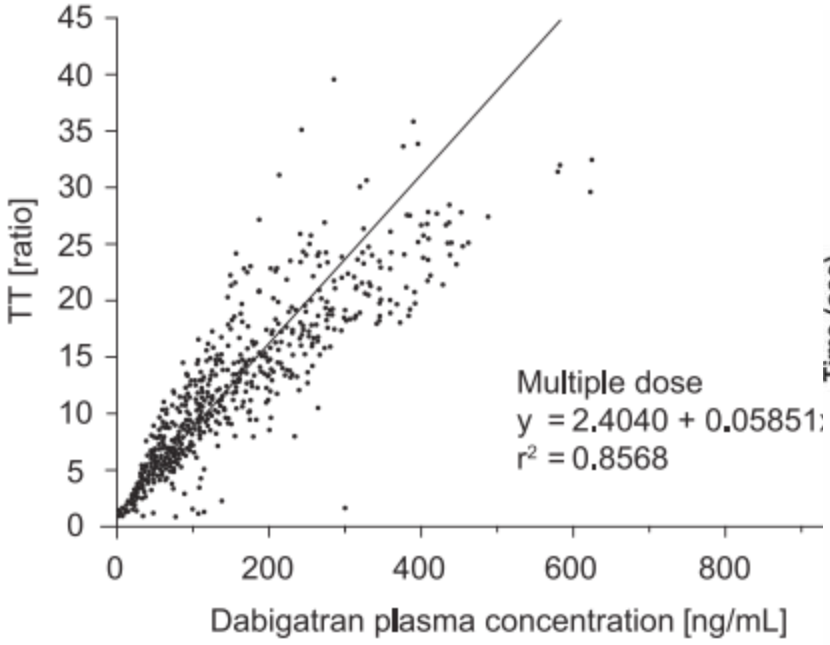
Función renal (CrCl mL/min)	V½ fármaco Media (rango)
DABIGATRAN	
>80	13 (11-22)
50-80	15 (12-34)
30-50	18 (13-23)

Hay un aumento en el AUC del 11% si el aclaramiento pasa de 100 a 80 ml/min y del 50% si pasa de 50 a 30 ml/min

Liesenfeld, JTH 2011

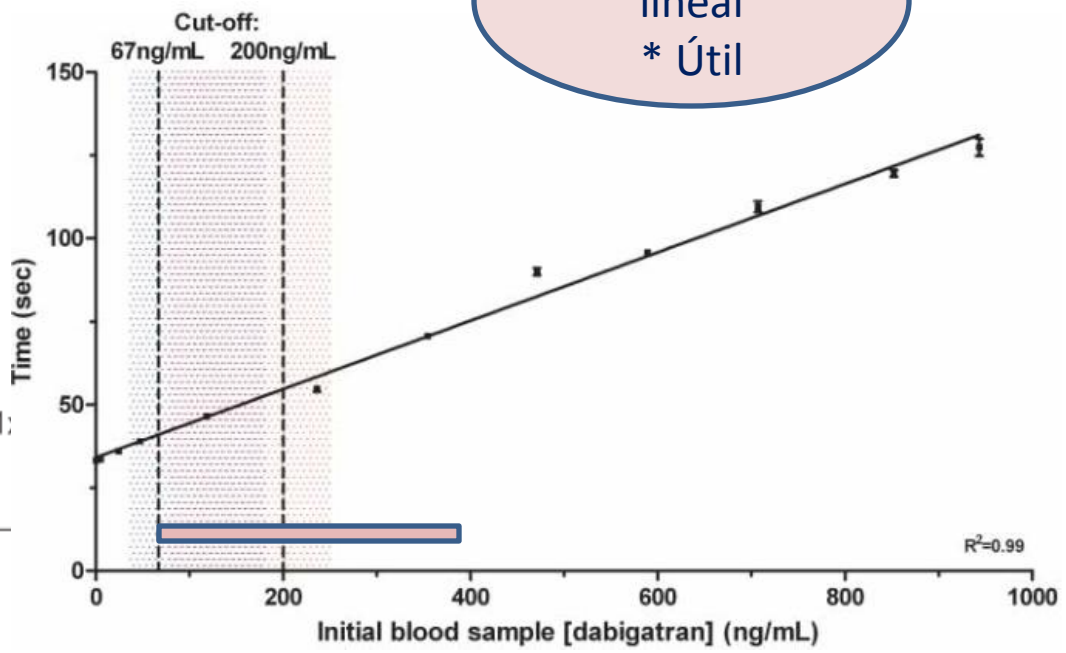
EFECTO DABIGATRAN EN TTPA, TP, TT ó SIMILARES

Efecto de dabigatran en Tiempo de Trombina



Van Ryn J et al, Thromb Haemost 2010;103:1116-1127

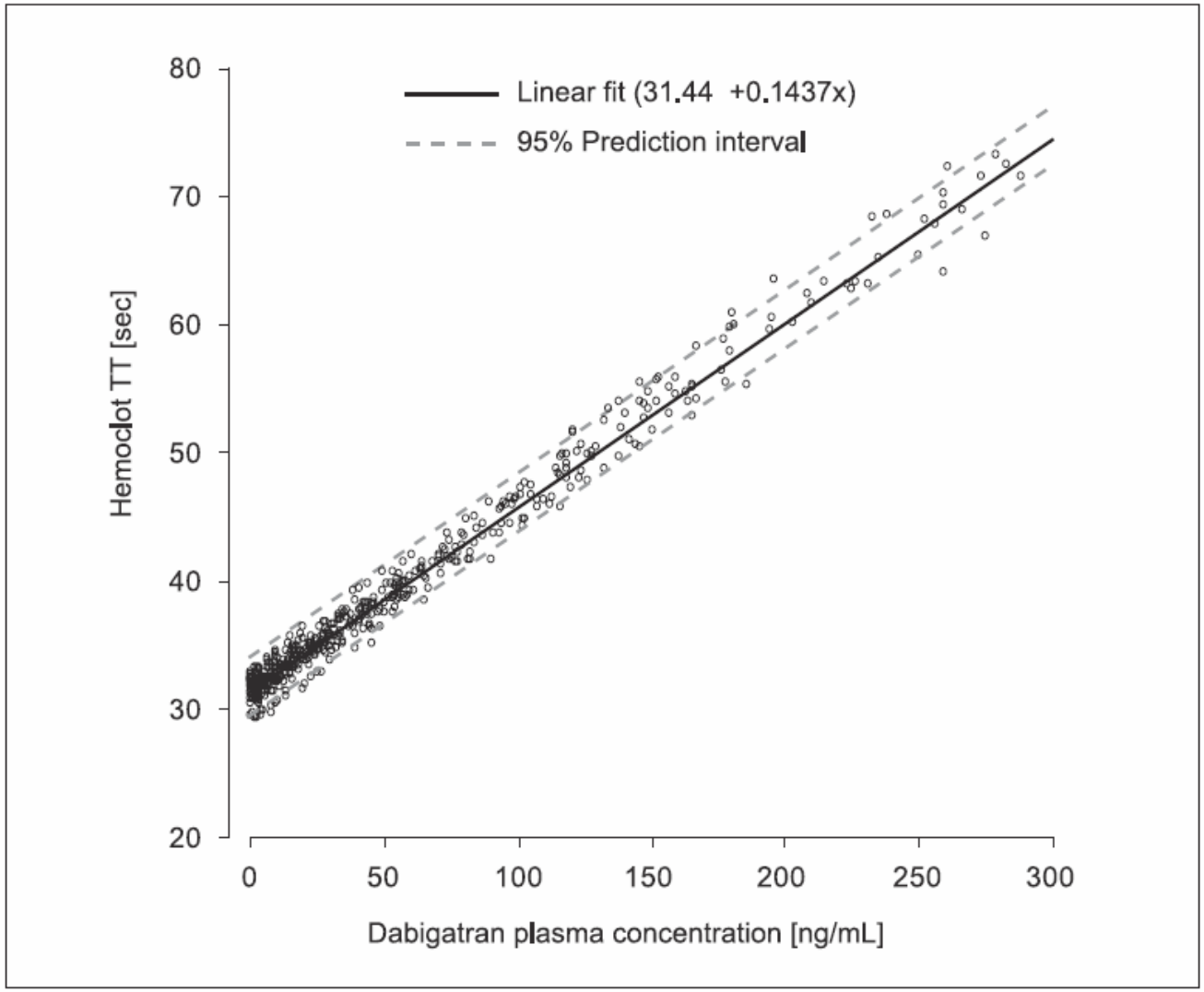
* Correlación lineal
* Útil



Douxfils J et al, Thromb Haemost 2012;107:985-997

Prueba del inhibidor de Trombina – Hemoclot -

Prueba sensible que permite cuantificar la actividad inhibidora de trombina del plasma. Test basado en la inhibición responsable de una concentración constante y definida de trombina



α-trombina

Plasma problema (Dil. 1:8 - 1:20)

+

Plasma normal

Correlación concentración Dabigatrán – T. Trombina

Van Ryn J et al. Thromb Haemost 2010;103;1128-1135



Recomendación ISTH
- Control biológico dabigatran -

ISTH
International Society on
Thrombosis and Haemostasis

Prueba de TTPA

* Puede utilizarse para medir intensidad relativa de anticoagulación

* Diferentes sensibilidad de reactivos (Necesidad de recomendaciones)

* Necesidad de estandarizar la prueba en CADA LABORATORIO

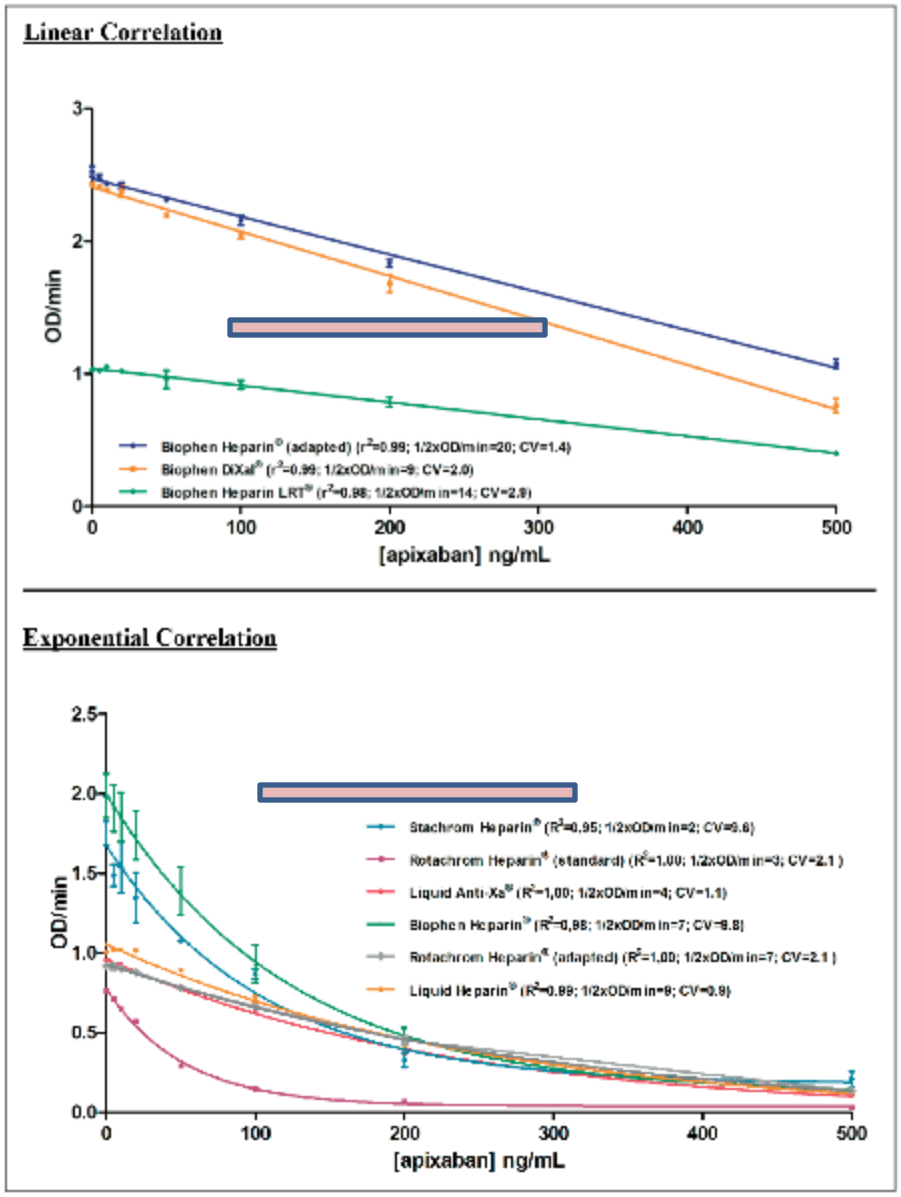
Prueba del Tiempo de Trombina (TT)

* Un T.T. normal indica que no hay dabigatran presente, o en cantidad escasa

* Un TT diluido utilizando calibradores (Plasma + dabigatran) puede ser útil para determinar niveles plasmáticos del fármaco

Efecto de los anti-FXa (rivaroxaban y apixaban) en TTPA, TP, y actividad FXa

Efecto de apixaban en anti-FXa (SC)



* * Actividad anti-Xa dependiente de concentración

* Diferencia en sensibilidad de reactivos

* Buena correlación lineal

*** Se podría usar la actividad anti FXa (SC) usando calibradores apropiados y metodología estandarizada**

Douxfils J et al Thromb Haemost 2013; 283-294



ISTH
International Society on
Thrombosis and Haemostasis

Recomendación ISTH
- Control biológico rivaroxaban -

Prueba de Tiempo de Protrombina

•Puede utilizarse para medir intensidad relativa de anticoagulación

* No es útil para cuantificar los niveles plasmáticos de rivaroxaban

* Diferentes sensibilidad de reactivos (Necesidad de recomendaciones)

* Necesidad de estandarizar la prueba en CADA LABORATORIO

Prueba de actividad anti – FXa

Utilizando calibradores (Plasma + rivaroxaban) puede ser útil para determinar niveles plasmáticos del fármaco

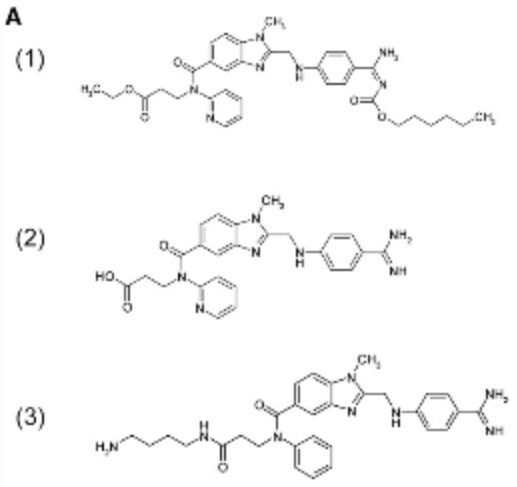
NECESIDAD DE ESTANDARIZACIÓN

ANTÍDOTOS

¿Tenemos antídotos para los fármacos anticoagulantes?

FÁRMACO	Vida media	Tiempo para normalizar hemostasia	"Antídotos" Potenciales o reales
ACO Warfarina Acenocumarol	36 - 42h 9h	60 - 80h 18 - 24h	Vit K i.v.:12-16h Vit K v.o.: 24h
HNF	60-90 min.	3 – 4 h	Sulfato de Protamina (SP): Efecto inmediato
HBPM	Depende HBPM	12 - 24h	SP: Efecto Parcial

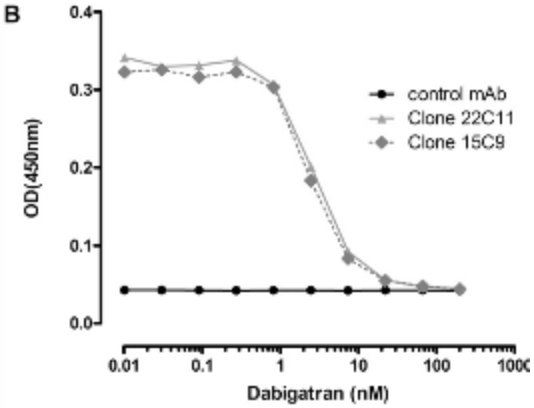
Antídoto específico para dabigatran



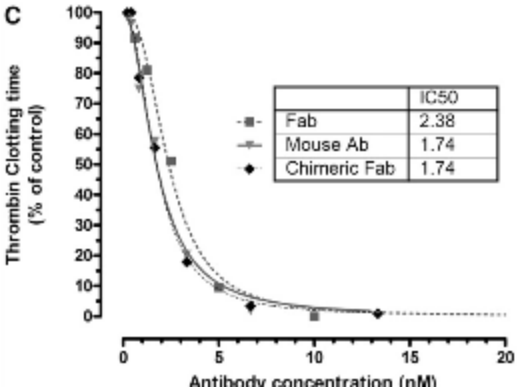
Prodroga
Dabigatran etexilato

Forma activa

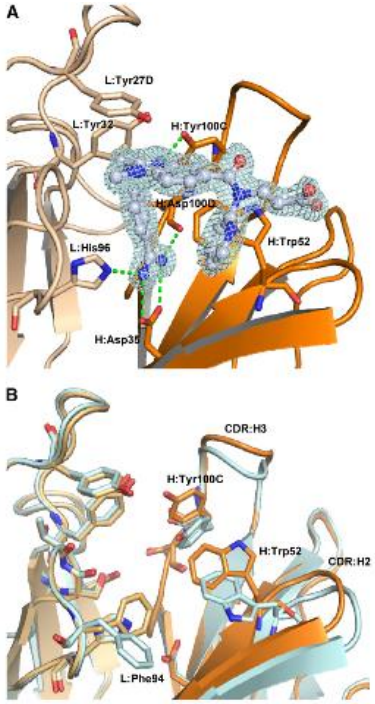
Hapteno utilizado como inmunógeno



Estudios de "binding" dosis-respuesta anticuerpo - dabigatran



Reversión del T. Trombina prolongado por dabigatran con anticuerpo



Schiele F et al Blood 2013;121:3554-3562

Tratamiento de complicaciones hemorrágicas

SANGRADO

Comisión de enfermedad Tromboembólica Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

Leve

* Suspender o retrasar próxima dosis

* Medidas hemostáticas locales
  - Compresión
  - Ac Tranexámico en zona de sangrado

Moderado[a]

* Consultar Hematología

* Iniciar medidas del sangrado leve. Ac Tranexámico 15-30mg/Kg) + infusión contínua (1mg/Kg/h)

*Mantener fluido renal

* Carbón activado oral si ingestión de NACOs es <2h

* Octaplex (25-50U/Kg)

Grave[b]

* Iniciar medidas del sangrado moderado

*Hemodiálisis (Dabigatrán. No Rivaroxaban)

a) **Sangrado moderado**: Reducción de Hb ≥ 20g/L. Transfusión de ≥ 2u de CH. Hemorragia en área u órgano crítico.

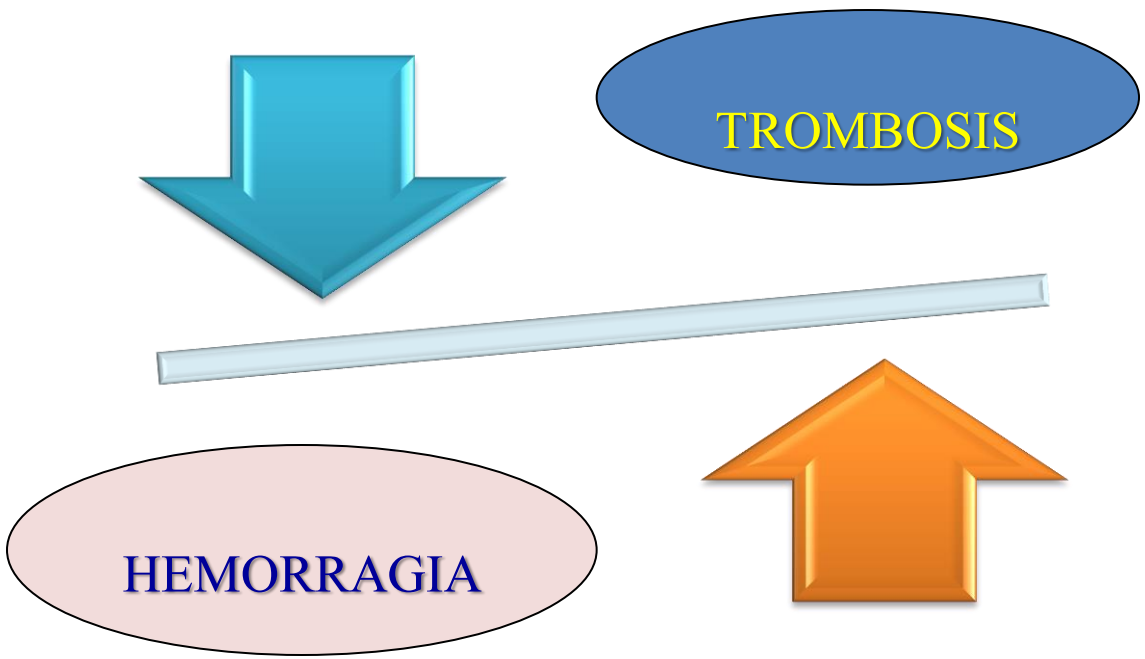
b) **Sangrado grave**: Hemorragia intracraneal. Reducción de Hb > 50g/L. Transfusión de > 4u. De CH. Hipotensión que requiere agentes inotrópicos. Hemorragia que requiere cirugía de urgencia.

NACOS en Situaciones Especiales

Riesgo de hemorragia según el tipo de procedimiento

Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
Extracciones dentarias únicas	Varias extracciones e implantes dentarios	Resección transuretral de próstata
Cataratas con anestesia tópica	Cataratas con anestesia retrobulbar	Hernia inguinal, umbilical
Herida traumática periférica	Desprendimiento de retina	Eventración
Inyecciones intramusculares s.c. profundas	Endoscopia con biopsia	Lisis de bridas
Endoscopias sin biopsia	Punción lumbar	Apendicectomía
Resto de biopsias y punciones	Biopsia de próstata	Ulcus perforado
Dilataciones del tracto gastrointestinal y genitourinario	Biopsia de órganos sólidos	Colecistectomía
Cirugía menor cutánea	Legrado uterino	Trauma abdominal grave
Cirugía menor de pies y manos	Cateterismo arterial por vía femoral	Resección de colon urgente
Reducciones no quirúrgicas de fracturas	Absceso perianal	Ulcus sangrante
Implante de catéter central	Implante de marcapasos	Esplenectomía
Cateterismo arterial vía radial	Polipectomía	Patología pancreática urgente
Colocación del DIU		Traumatismos cráneo-encefálicos
		Cirugía oncológica
		Cirugía de riñón e hígado

UTILIZACIÓN DE NACOs EN SITUACIONES DE RIESGO



Factores a tener en cuenta

* **Momento de la toma del fármaco**

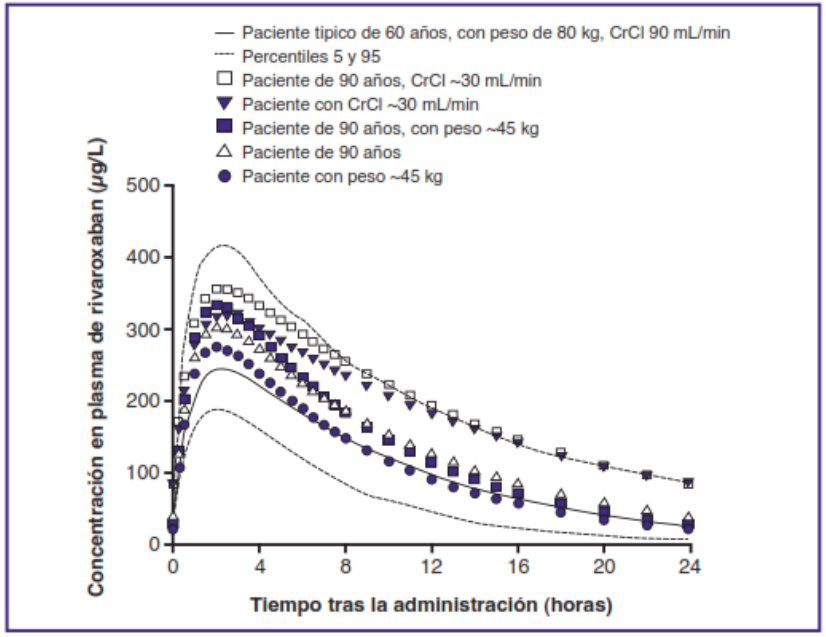
* **Características de paciente**

- Riego trombosis
- Función renal
- Hª Previa de hemorragia
- Medicación concomitante
-Función hepática y renal

* **Características del procedimiento**

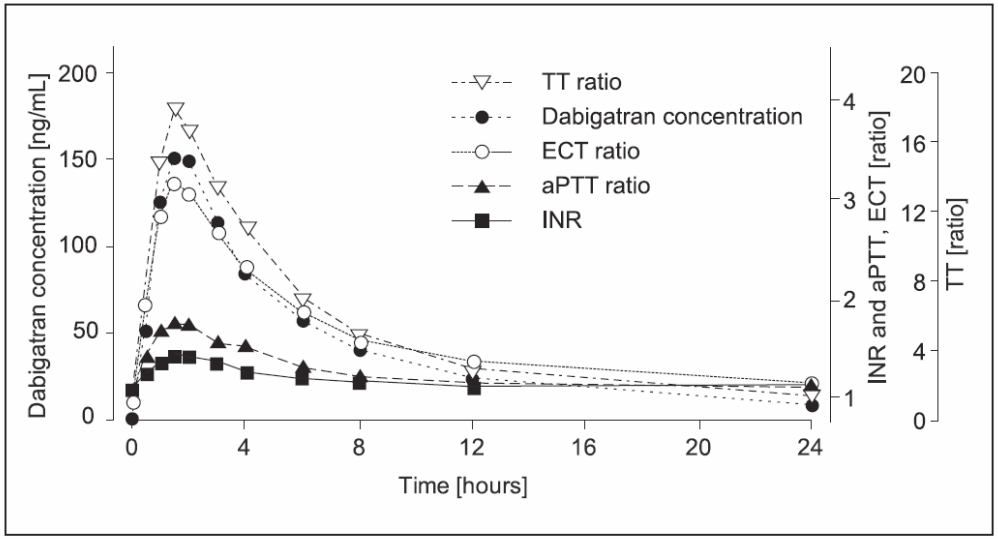
Evolución de la concentración del fármaco tras su toma

Rivaroxaban



Mueck et al. Clin Pharmacokinet 2011;50:675

Dabigatran

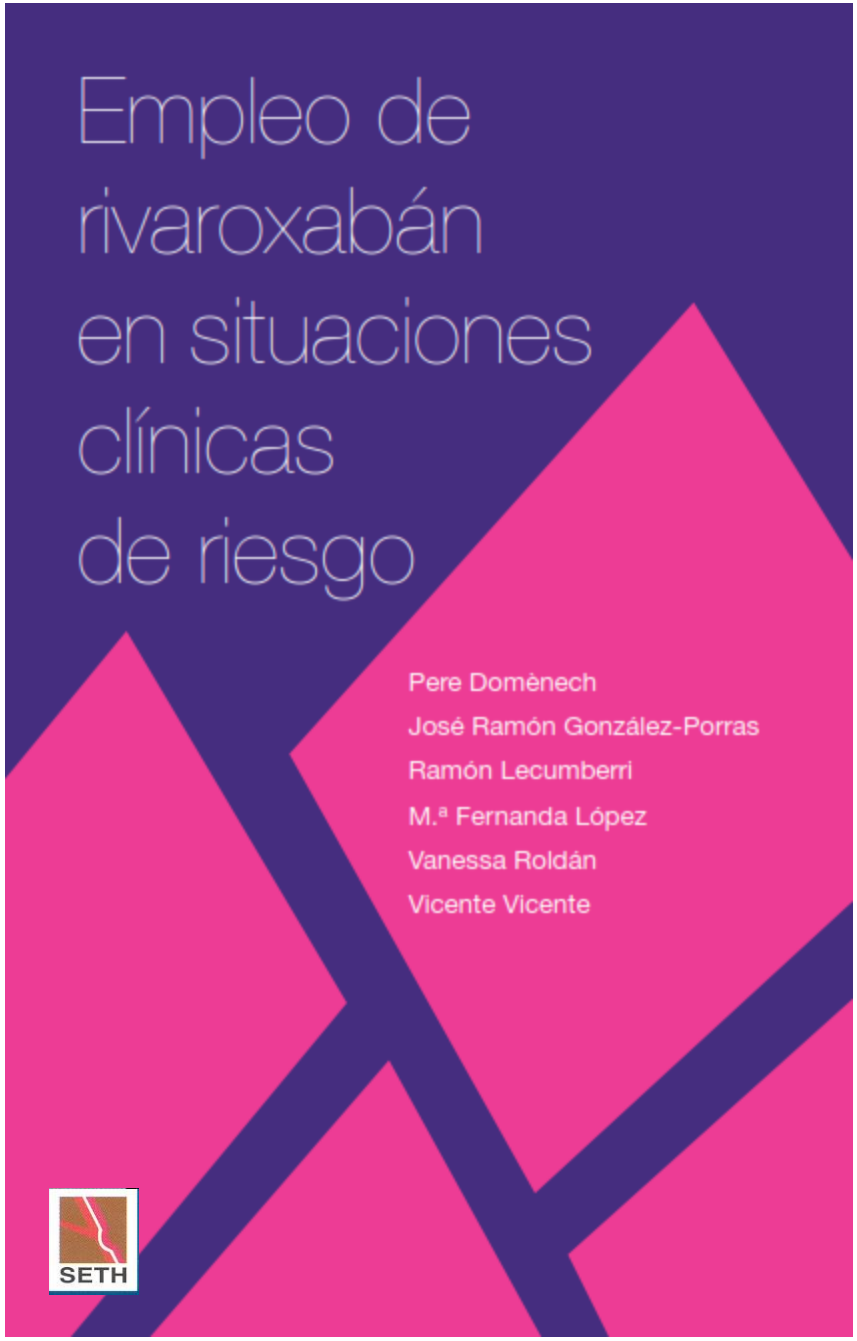


Van Ryn J et al. Thromb Haemost 2010;103;1128-1135

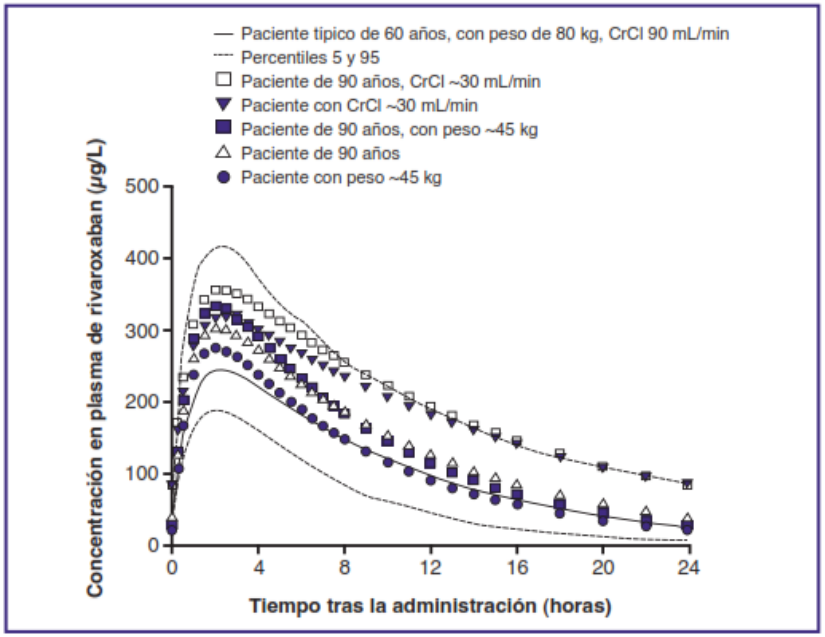
Uso del dabigatrán en situaciones especiales

P. Domènech
J. Fontcuberta
L.J. García-Frade
M.F. López Fernández
P. Marco
V. Vicente

Auspiciado por la SETH
Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

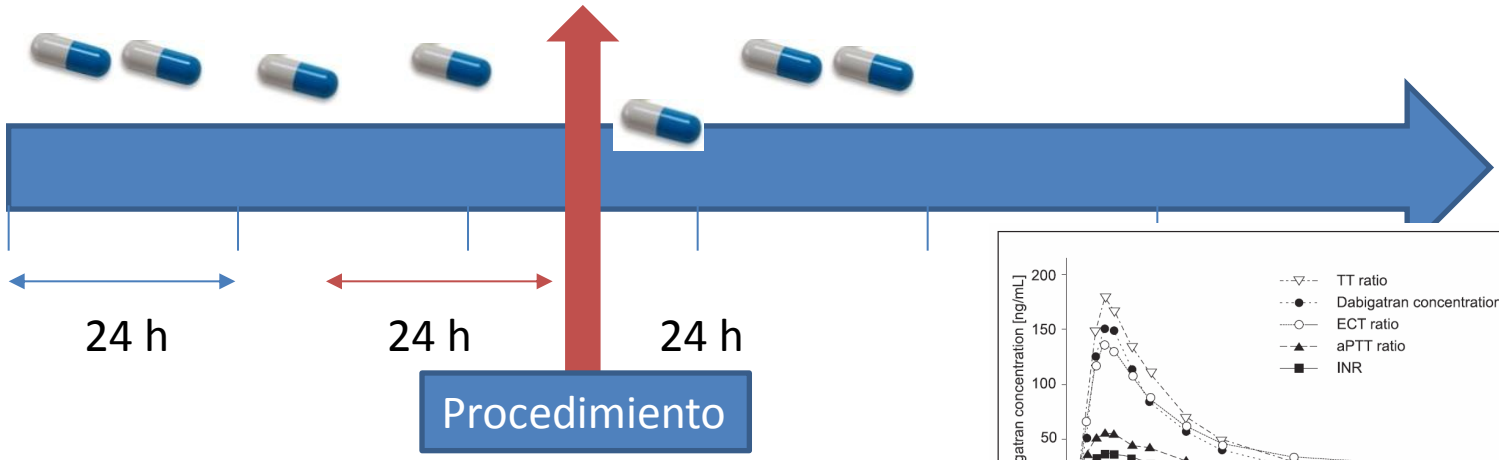


Administración oral cada 24h



Distanciar el procedimiento de la toma del fármaco. (Pico a las 2-3h)

DABIGATRAN: MUY BAJO RIESGO



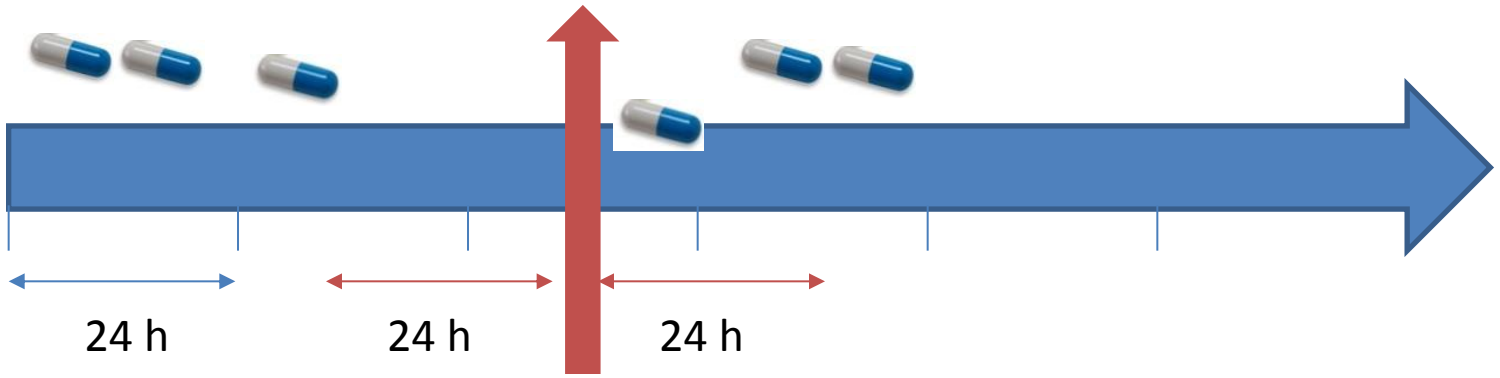
Dabigatrán administración oral cada 12h

No Suspender el tratamiento, recordar que Vida media es 12h aprox

Distanciar el procedimiento de la toma del fármaco.
(Pico a las 2-3h)

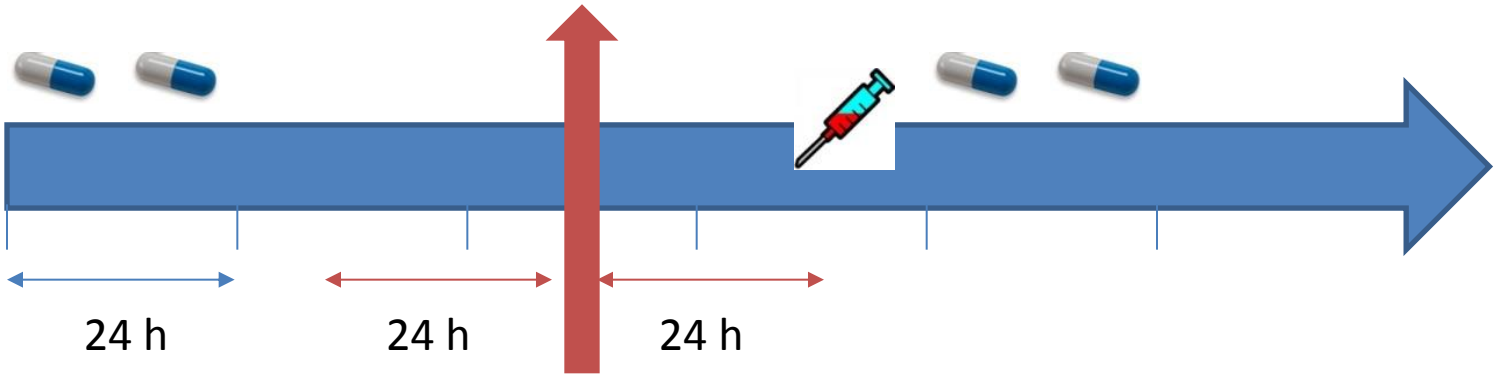
Morales Meseguer
Hospital General Universitario

DABIGATRAN: BAJO RIESGO



Procedimiento

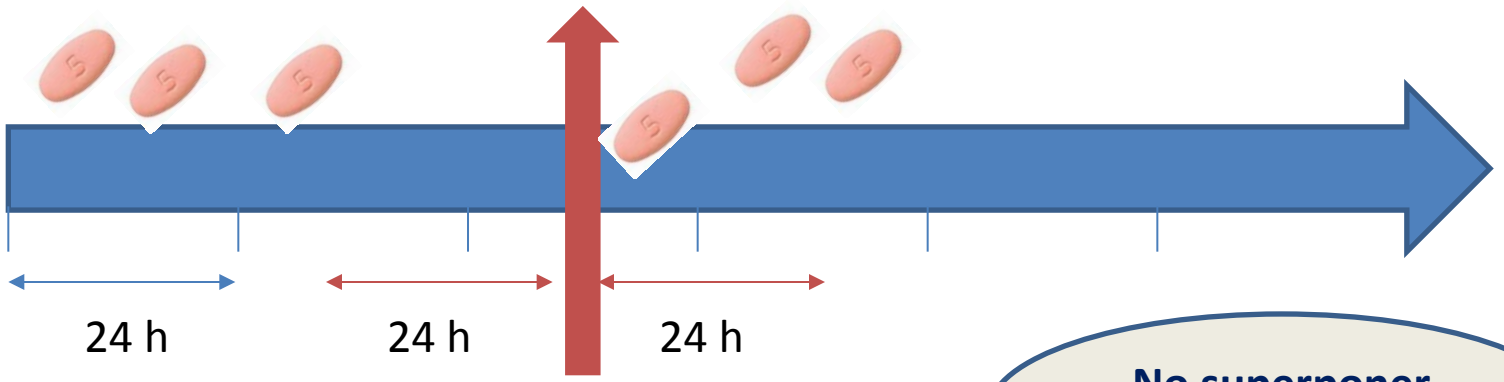
DABIGATRAN: ALTO RIESGO



Procedimiento

Morales Meseguer
Hospital General Universitario

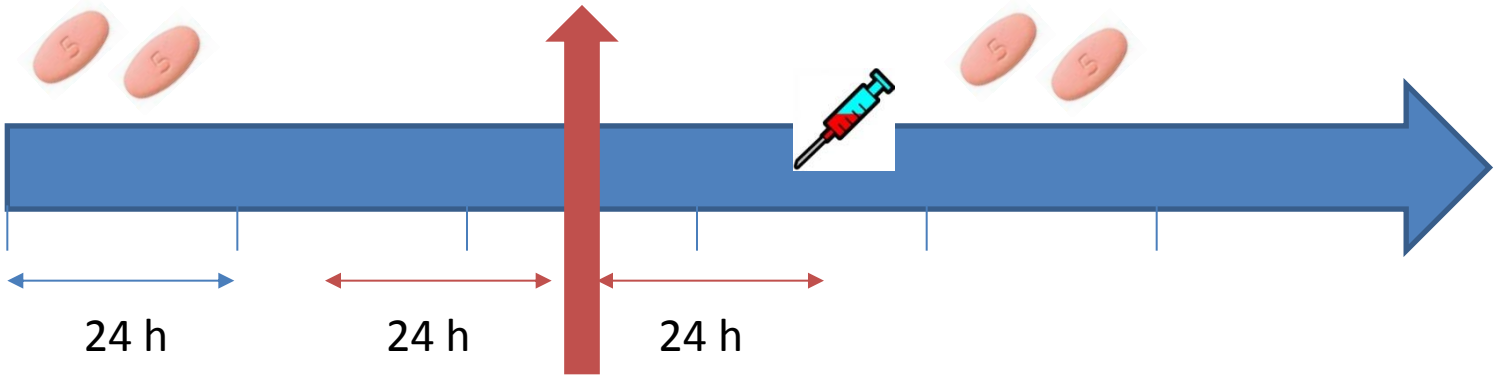
APIXABAN: BAJO RIESGO



Procedimiento

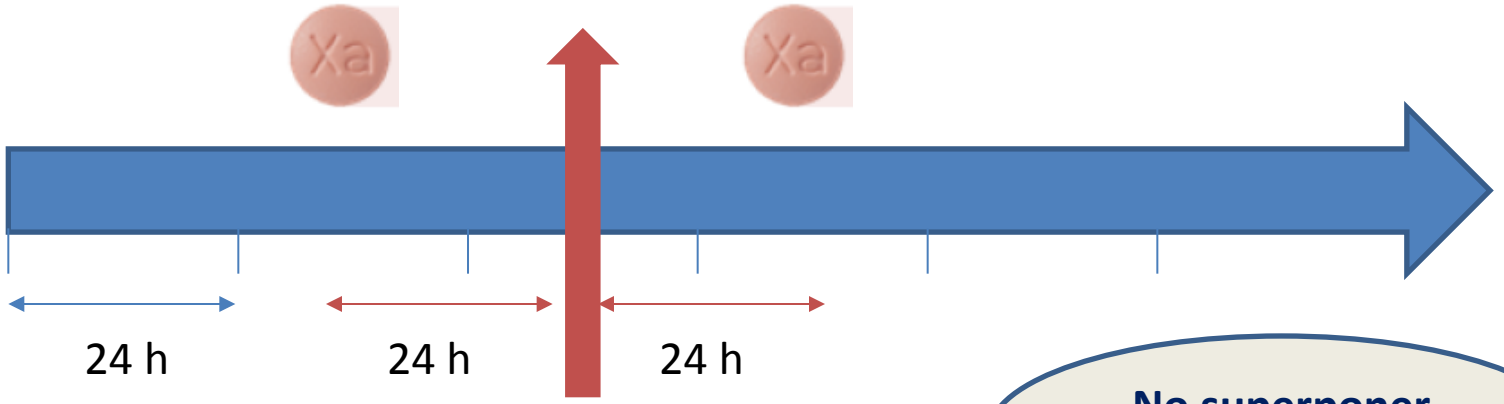
No superponer con HBPM

APIXABAN: ALTO RIESGO



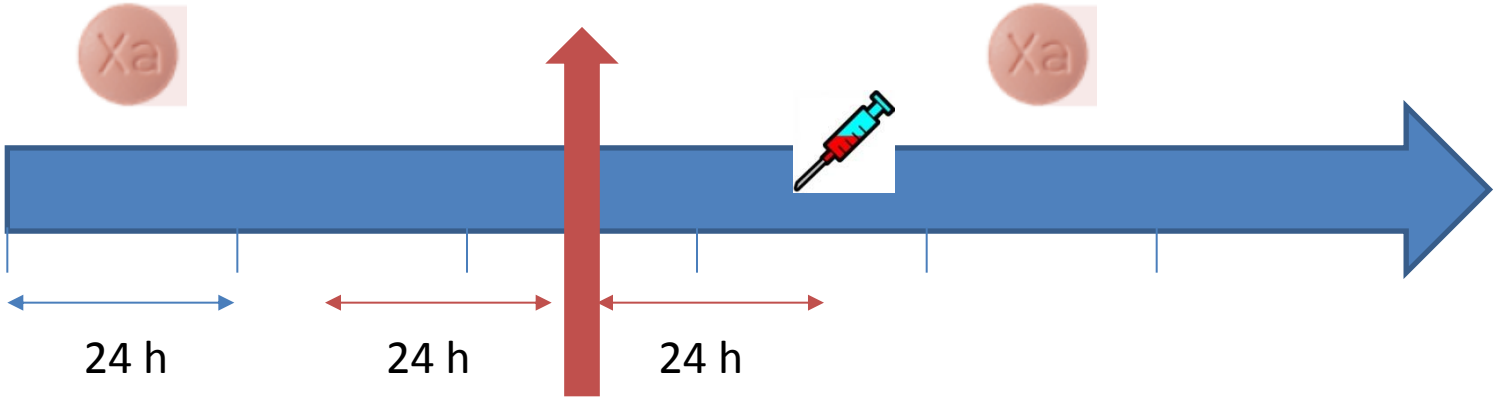
Procedimiento

RIVAROXABAN: BAJO RIESGO



No superponer con HBPM

RIVAROXABAN: ALTO RIESGO



GOBIERNO DE ESPAÑA · MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD · MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD

Madrid, 29 de Noviembre de 2013

V JORNADAS CIENTÍFICAS DEL

CEIPC

Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular

LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR EN ESPAÑA. OPORTUNIDADES Y BARRERAS

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Salón de Actos Ernest Lluch

(Paseo del Prado, 18-20)

Nuevos Anticoagulantes Orales (NACOs)

Eficacia, seguridad y otros factores determinantes para su uso clínico

Prof. V. Vicente

Servicio de Hematología y Oncología Médica

Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia